

**MITOMYCIN C DERIVATIVE AND NON-RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITOR****Patent number:** WO9736904**Publication date:** 1997-10-09**Inventor:** YAZAWA KAZUNAGA [JP]; ONIMURA KENJIRO [JP];  
SHIKANO MAYUMI [JP]; KONDO KIYOSI [JP]**Applicant:** SAGAMI CHEM RES [JP]; YAZAWA KAZUNAGA [JP];  
ONIMURA KENJIRO [JP]; SHIKANO MAYUMI [JP];  
KONDO KIYOSI [JP]**Classification:****- international:** C07D487/04; A61K31/40**- european:** C07D487/14**Application number:** WO1997JP01109 19970331**Priority number(s):** JP19960079969 19960402**Also published as:**

JP9268190 (A)

**Cited documents:**

JP1113391



JP1203322



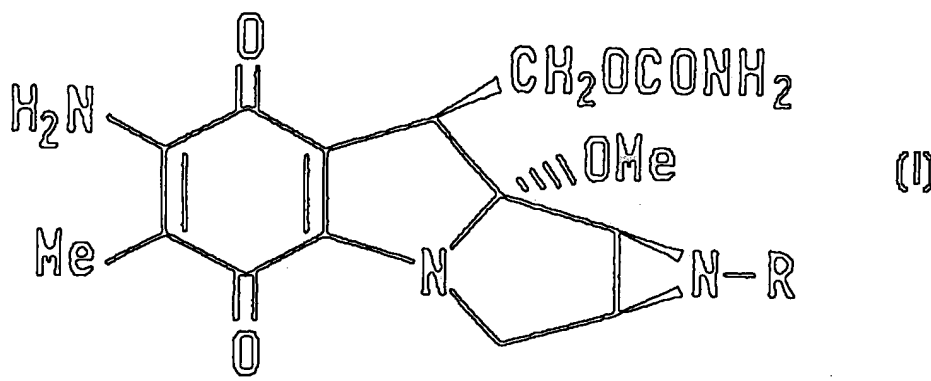
JP1160988

**Abstract of WO9736904**

A mitomycin C derivative having an excellent activity of inhibiting non-receptor tyrosine kinases believed to participate in immune diseases, lowered in the selectivity for other protein kinases, and represented by chemical formula (I) wherein R represents a docosahexanoyl group; and medicines containing the same as the active ingredient, especially a non-receptor tyrosine kinase inhibitor.

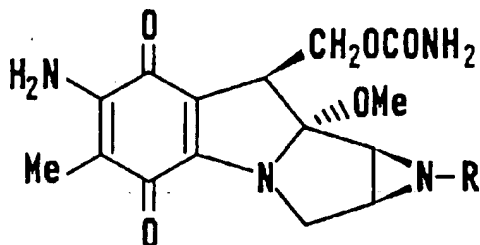
.....  
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



<p>(51) 国際特許分類 C07D 487/04, A61K 31/40</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/36904</p> <p>(43) 国際公開日 1997年10月9日(09.10.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01109</p> <p>(22) 国際出願日 1997年3月31日(31.03.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/79969 1996年4月2日(02.04.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 財団法人 相模中央化学研究所 (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER)[JP/JP] 〒229 神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号 Kanagawa, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 矢澤一良(YAZAWA, Kazunaga)[JP/JP] 〒251 神奈川県藤沢市鶴沼松が岡3-19-9 Kanagawa, (JP) 鬼村謙二郎(ONIMURA, Kenjiro)[JP/JP] 〒755 山口県宇部市西梶返2-22-13 Yamaguchi, (JP) 鹿野真弓(SHIKANO, Mayumi)[JP/JP] 〒211 神奈川県川崎市中原区市ノ坪223-4 Kanagawa, (JP) 近藤 聖(KONDO, Kiyosi)[JP/JP] 〒242 神奈川県大和市中央林間5-16-4 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: MITOMYCIN C DERIVATIVE AND NON-RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITOR</p> <p>(54)発明の名称 マイトマイシンC誘導体及び非受容体型チロシンキナーゼ阻害剤</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A mitomycin C derivative having an excellent activity of inhibiting non-receptor tyrosine kinases believed to participate in immune diseases, lowered in the selectivity for other protein kinases, and represented by chemical formula (I) wherein R represents a docosahexanoyl group; and medicines containing the same as the active ingredient, especially a non-receptor tyrosine kinase inhibitor.</p>		

(57) 要約

本発明は癌、免疫疾患に関与するとされる非受容体型チロシンキナーゼに対して優れた阻害活性を示し、かつ他のプロテインキナーゼに対して選択性が低い、一般式



(式中、Rはドコサヘキサエノイル基を表す。)で表されるマイトマイシンC誘導体及びそれを有効成分とする医薬、特に非受容体型チロシンキナーゼ阻害剤を提供する。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BE	ベルギー	GN	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	US	米国
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		

## 明 細 書

## マイトマイシンC誘導体及び非受容体型チロシンキナーゼ阻害剤

5      技術分野

本発明はドコサヘキサエノイル基を有するマイトマイシンC及びそれを有効成分とする医薬、特に非受容体型チロシンキナーゼ阻害剤に関するものである。

10      背景技術

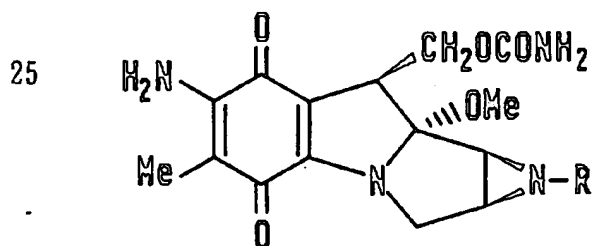
細胞が何らかの刺激を受けて、物質生産、分化、増殖等の反応を引き起こすに至るまでの細胞内情報伝達系には、不活性型蛋白がリン酸化されて活性型となり、その機能を発揮する場合が数多く存在することが知られている。その反応に関わるプロテインキナーゼとしては、サイクリックAMP依存性プロテインキナーゼ、プロテインキナーゼC、カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ、また増殖因子受容体に見られる受容体型チロシンキナーゼ等が知られている。インターフェロンやインターロイキン類等の各種サイトカインの細胞内情報伝達経路にも、細胞内タンパク質のチロシンリン酸化が関与することが知られていた。しかしサイトカインの受容体はキナーゼ活性を持たず、上記プロテインキナーゼのいずれもこの経路に関与しないことから、サイトカイン刺激により活性化されるチロシンキナーゼについては、長い間不明であった。1993年終盤に至って、サイトカイン受容体に会合して活性化される非受容体型チロシンキナーゼが発見され、その後一連の非受容体型チロシンキナーゼが次々に同定されている。その中には、最も良く知られている発癌遺伝子の一つであるsrc遺伝子産物や、srcに相同性の高い遺伝子群産物が含まれることが明かとなった。従来、遺伝子配列の変異等によって発癌遺伝子産物が異常に発現したり異常に活性化すると癌化につながることが知られていたが、その生体内での本来の役割はほ

とんと明らかにされていなかった。最近の非受容体型チロシンキナーゼ研究の進展により、src遺伝子異常による癌化は、サイトカイン刺激により伝わるはずの細胞の分化、増殖に関わるシグナルのうち、増殖のみが異常に昂進したことによることが示唆された。従って、これらの非受容体型チロシンキナーゼを阻害する物質は、新しい作用機序に基づく免疫疾患や癌の治療薬として期待される。実際、src遺伝子産物のチロシンキナーゼ活性を特異的に阻害するハービマイシンA(J. Antibiotics, 32, 255, 1975)は、ウイルス型src遺伝子(v-src)を持つラウス肉腫ウイルスにより癌化した細胞を脱癌化することが報告されている(Cancer Research, 49, 780-785, 1989)が、毒性が強いため臨床応用されるに至っていない。また、ハービマイシンAは、カルモジュリン依存性キナーゼも阻害し選択性が低い。さらにH-7、スタウロスポリン等、既知のプロテインキナーゼ阻害剤も複数の種類のプロテインキナーゼを阻害するため、臨床応用が困難である。即ちより選択性が高く、毒性の低い非受容体型プロテインキナーゼ阻害剤の開発が望まれている。

#### 発明の開示

本発明者らは、下記一般式(1)で表されるマイトマイシン誘導体が、非受容体型チロシンキナーゼ、例えば、src遺伝子産物に対して優れた阻害活性を有しているという新しい知見に基づき本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式(1)



(式中、Rはドコサヘキサエノイル基を表す。)で表されるマイトマイシンC誘導体及びそれを有効成分とする医薬、特に非受容体型チ

30

ロシンキナーゼ阻害剤を提供する。

#### 発明を実施するための最良の形態

5 本発明の上記一般(I)で表されるマイトマイシンC誘導体は、例えばマイトマイシンCとドコサヘキサエン酸とを溶媒中、ジイソプロピルカルボジイミド等の脱水縮合剤の存在下に反応させることにより製造することができる。

10 本発明のマイトマイシンC誘導体の投与量は、年齢、性別、体重、症状、あるいは投与形態により異なるが、一般には、1日あたり約1～100mgであり、1回あるいは数回に分けて服用されうる。

15 本発明の阻害剤は経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与剤としては散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤あるいはシロップ剤、エリキシル剤などの液状製剤とすることができる。また、非経口投与剤として注射剤とすることができる。これらの製剤は有効成分に薬学的に認容である製造助剤を加えることにより常法に従って製造される。更に公知の技術により持続性製剤とすることも可能である。

20 経口投与用の固形製剤を製造するには、有効成分と賦形剤例えば乳糖、デンプン、結晶セルロース、乳糖カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水ケイ酸などとを混合して散剤とするか、さらに必要に応じて白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤などを加えて湿式又は乾式造粒して顆粒剤とする。錠剤を製造するにはこれらの散剤及び顆粒剤をそのままあるいはステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤を加えて打錠すればよい。これらの顆粒又は錠剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルコポリマーなどの腸溶性基剤で被覆して腸溶性製剤、あるいはエチルセルロース、カルナウバロウ、硬化油などで被覆して持続性製剤とすることもできる。また、カプセル剤を製

25

30

造するには散剤又は顆粒剤を硬カプセルに充填するか、有効成分をグリセリン、ポリエチレングリコール、ゴマ油、オリーブ油などに溶解したのちゼラチン膜で被覆し軟カプセル剤とすることができる。

経口投与用の液状製剤を製造するには、有効成分と白糖、ソルビ  
5 トール、グリセリンなどの甘味剤とを水に溶解して透明なシロップ  
剤、更に精油、エタノールなどを加えてエリキシル剤とするか、ア  
ラビアゴム、トラガント、ポリソルベート80、カルボキシメチル  
セルロースナトリウムなどを加えて乳剤又は懸濁剤としてもよい。  
これらの液状製剤には所望により矯味剤、着色剤、保存剤などを加  
10 えてもよい。

注射剤を製造するには、有効成分を必要に応じ塩酸、水酸化ナト  
リウム、乳糖、乳酸ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸  
二水素ナトリウムなどのpH調整剤、塩化ナトリウム、ブドウ糖な  
15 どの等張化剤とともに注射用蒸留水に溶解し、無菌濾過してアン  
ブルに充填するか、更にマンニトール、デキストリン、シクロデキ  
ストリン、ゼラチンなどを加えて真空下凍結乾燥し、用時溶解型の注  
射剤としてもよい。また、有効成分にレシチン、ポリソルベート8  
0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などを加えて水中で乳化せし  
め注射用乳剤とすることもできる。

20 これらの製剤は公知の製造法、例えば日本薬局方第10版製剤総  
則記載の方法ないし適当な改良を加えた方法によって製造すること  
ができる。

以下、本発明を合成例、試験例によりさらに詳細に説明する。

25

30

実施例

## 合成例 1

 $1\alpha$ -ドコサヘキサエノイルマイトマイシンC誘導体の合成

ジイソプロピルカルボジイミド(19mg, 0.15mmol)の酢酸エチル溶  
液(1.0mL)にドコサヘキサエン酸(49mg, 0.15mmol)の酢酸エチル(1.0  
5 mL)溶液を0℃で加え、0℃で30分攪拌した後、マイトマイシンC(  
10mg, 0.03mmol)を加え、さらに室温で24時間攪拌した(反応の終了  
はTLCにて確認した)。析出した結晶を濾別し、溶媒を減圧留去した。  
残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し(クロロホルム:アセト  
10 ン=8/1)、 $1\alpha$ -ドコサヘキサエノイルマイトマイシンC(21mg, 0.03  
mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.97(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ),

1.78(3H, s, 6-Me), 2.08(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.30-2.52(4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),

2.76-2.90(10H, m,  $\text{CH}_2 \times 5$ ), 3.20(3H, s, 9a-OMe),

15 3.22(1H, dd,  $J=1.8, 4.5\text{Hz}$ , 2-H), 3.50(1H, d, 4.5Hz, 1-H),

3.52(1H, dd,  $J=1.8, 13.4\text{Hz}$ , 3-H),

3.69(1H, dd,  $J=4.7, 10.9\text{Hz}$ , 9-H),

4.07(1H, dd,  $J=10.9, 10.9\text{Hz}$ , 10-H),

4.46(1H, d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 3-H), 4.83(2H, br,  $\text{CONH}_2$ ),

20 4.86(1H, dd,  $J=4.7, 10.9\text{Hz}$ , 10-H),

5.26-5.43(14H, m,  $\text{CH=CH}$ , 7- $\text{NH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.90, 14.29, 20.57, 22.48, 25.55, 25.59, 25.64,

36.40, 39.55, 41.97, 42.36, 48.62, 49.78, 62.01, 105.06,

105.46, 110.42, 127.04, 127.82, 127.91, 128.00, 128.11,

25 128.30, 128.37, 128.60, 129.51, 132.07, 147.29, 154.06,

156.41, 175.75, 178.46, 183.01.

IR(neat) 3441, 3333, 3013, 2964, 1709, 1651, 1560, 1442, 1385, 1340,

1230, 1145, 1062, 709  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass 644( $\text{M}^+$ ).



### プロテインキナーゼ活性阻害の試験方法

試験は深澤らの方法(Analytical Biochemistry, 13, 1957-1964, 1993)により行った。すなわち、cAMP依存性プロテインキナーゼ、プロテインキナーゼC、カルモジュリン依存性キナーゼ、EGF受容体チロシンキナーゼを持つNIH-3T3細胞をv-src遺伝子で形質転換してさらに非受容体型プロテインチロシンキナーゼを導入した。この細胞を、5mM  $\text{MgCl}_2$ 及びアンチパイン、ロイペプチン、ペプスタチンA各25  $\mu\text{g/ml}$ を含む1mMヘブス緩衝液(pH 7.4)中、氷上10分間反応させた。さらに室温でボルテックスミキサーを用いて2分間攪拌して細胞を破碎し、20mMヘブス緩衝液を添加して500 $\times$ g、5分間遠心することで核を沈降させた。上清を回収し、蛋白濃度2.5mg/mlとなるよう、10mM  $\text{MgCl}_2$ /0.1mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ /10mM  $\beta$ -グリセロリン酸/1mM NaF/20mMヘブス(pH 7.4)に希釈した。この上清20  $\mu\text{l}$ に、最終濃度で1  $\mu\text{M}$ ホルボール12-ミリステート-13-アセテート、10  $\mu\text{M}$   $\text{CaCl}_2$ 、20  $\mu\text{M}$  cAMPおよび被験物質のジメチルスルホキシド溶液を添加し、 $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{-ATP}$ (12.5  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{Ci}$ )を加えてキナーゼ反応を開始した。25 $^{\circ}\text{C}$ 、15分間の反応後、4倍濃度のSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動用サンプル緩衝液10  $\mu\text{l}$ を加えて反応を停止して、その反応混合物を9%(w/v)SDS-ポリアクリルアミドゲル上で電気泳動し、オートラジオグラフィーでリン酸化された蛋白を検出した。各プロテインキナーゼの基質となる蛋白質に対応するバンドの濃さにより、プロテインキナーゼ活性を評価した。表1中、基質蛋白質のリン酸化を完全に阻害している場合は++、部分阻害の場合は+、阻害しない場合には-で結果を示す。

25

### マウス白血病細胞P 3 8 8に対する毒性試験

細胞を96穴プレートに継代して24時間培養後、被験物質を添加してさらに48時間培養した。生存細胞をスルホローダミンB染色により比色定量し、細胞数を測定した。被験物質の代わりに溶媒のジメチルスルホキシドを添加した場合の細胞数を100%とし、細胞数が50

30

%となる被験物質濃度を  $IC_{50}$  として求めた。

#### 試験例 1

被験物質として、ドコサヘキサエノイルマイトマイシンC (DHA-MC) を用い、前記試験方法に従いプロテインキナーゼ阻害活性を測定した。結果を表 1 に示す。

#### 比較試験例 1

被験物質として、ハービマイシンAを用い、前記試験方法に従いプロテインキナーゼ阻害活性を測定した。結果を表 1 に示す。

#### 比較試験例 2

被験物質として、マイトマイシンCを用い、前記試験方法に従いプロテインキナーゼ阻害活性を測定した。結果を表 1 に示す。

表 1 プロテインキナーゼ阻害活性

被験物質	濃度 $\mu\text{g/ml}$	阻害効果				
		PTK	PKA	PKC	CAMK	EGFR
DHA-MMC	100	++	+	+	+	+
	31.6	+	-	-	+	-
	10	+	-	-	-	-
マイトマイシンC	100	-	-	-	-	-
	31.6	+	-	-	+	-
	10	+	-	-	-	-
ハービマイシンA	100	++	-	-	++	-
	31.6	+	-	-	+	-
	10	+	-	-	-	-

PTK:非受容体型プロテインチロシンキナーゼ、PKA:cAMP依存性プロ  
テインキナーゼ、PKC:プロテインキナーゼC、CAMK:カルモジュリ  
ン依存性キナーゼ、EGFR:EGF受容体チロシンキナーゼ

5 試験例 2

被験物質として、ドコサヘキサエノイルマイトマイシンC(DHA-M  
MC)を用い、前記試験方法に従いP 3 8 8細胞毒性を測定した。結  
果を表2に示す。

10 表2 P 3 8 8細胞毒性

被験物質	I C <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)
DHA-MMC	21.0
マイトマイシンC	1.9

産業上の利用可能性

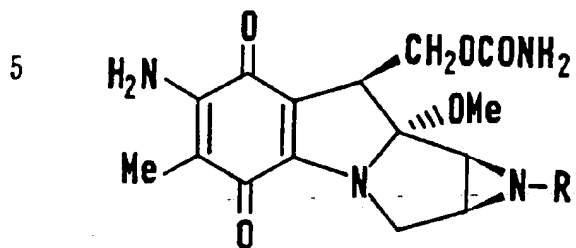
20 本発明の化合物は、非受容体型チロシンキナーゼに対して優れた  
阻害活性を有するため、医薬、特に制癌剤や免疫疾患の治療薬とし  
ての用途が期待できる。

25

30

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式



10 (式中、Rはドコサヘキサエノイル基を表す。)で表されるマイトマイシンC誘導体。

2. 請求項1に記載のマイトマイシンC誘導体を有効成分として含有する医薬。

3. 請求項1に記載のマイトマイシンC誘導体を有効成分として含有する非受容体型チロシンキナーゼ阻害剤。

15

20

25

30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01109

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, A61K31/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 1-113391, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), May 2, 1989 (02. 05. 89), Claim; page 1, lower right column to page 2 (Family: none)	1 - 3
Y	JP, 1-203322, A (The Institute of Physical and Chemical Research, and others), August 16, 1989 (16. 08. 89) (Family: none)	1 - 3
Y	JP, 1-160988, A (The Institute of Physical and Chemical Research, and others), June 23, 19889 (23. 06. 89) (Family: none)	1 - 3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 27, 1997 (27. 05. 97)

Date of mailing of the international search report

June 3, 1997 (03. 06. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>1</sup> C07D487/04, A61K31/40		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>1</sup> C07D487/04, A61K31/40		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP1-113391, A (協和醸酵工業株式会社) 2. 5月. 1989 (02. 05. 89) 特許請求の範囲、第1頁右下欄~第2頁 (ファミリーなし)	1-3
Y	JP1-203322, A (理化学研究所他) 16. 8月. 1989 (16. 08. 89) (ファミリーなし)	1-3
Y	JP1-160988, A (理化学研究所他) 23. 6月. 1989 (23. 6. 89) (ファミリーなし)	1-3
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
27. 05. 97	03.06.97	
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4C 9271
日本国特許庁 (ISA/J P)	富士 美香	
郵便番号100	電話番号 03-3581-1101	内線 3454
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		